

FACULTE DE MEDECINE
BICHAT-BEAUJON
UNIVERSITE PARIS VII

ANNEE 1971

THESE

N^o

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

P A R

Bernard BRIFFAUD

Né le 28 septembre 1939 à VERNON (Eure)

Ancien Externe des Hôpitaux de PARIS

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE :

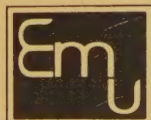
QUATRE ANNEES DE TRAITEMENT DES POLYCYTHEMIES

DE VAQUEZ PAR LE PIPOBROMAN

A propos de soixante observations

Président : M. G. BILSKI-PASQUIER, Professeur

EDITIONS MEDICALES



ET UNIVERSITAIRES

40, rue Pascal - PARIS XIIIe

**FACULTE DE MEDECINE
BICHAT-BEAUJON
UNIVERSITE PARIS VII**

ANNEE 1971

THESE

N^o

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

P A R

Bernard BRIFFAUD

Né le 28 septembre 1939 à VERNON (Eure)

Ancien Externe des Hôpitaux de PARIS

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE :

QUATRE ANNEES DE TRAITEMENT DES POLYCYTHEMIES

DE VAQUEZ PAR LE PIPOBROMAN

A propos de soixante observations

Président : M. G. BILSKI-PASQUIER, Professeur

EDITIONS MEDICALES



ET UNIVERSITAIRES

40, rue Pascal - PARIS XIIIe



A mes parents

A ma femme

A mes amis

A Monsieur le Professeur G.BILSKI-PASQUIER,

qui m'a inspiré le sujet de cette
thèse, et fait le grand honneur
d'accepter sa présidence.

Avec toute ma reconnaissance.

En témoignage de ma respectueuse
admiration pour le grand Médecin
et pour l'Homme.

A Monsieur le Professeur J. BOUSSER,

A Madame le Docteur C.M. BLANC,

qui m'ont aidé pour l'élaboration
de ce travail.

Avec ma plus profonde gratitude.

A mes Maîtres dans les hôpitaux,

Et à tous mes Maîtres de la Faculté,

qui m'ont guidé de leurs conseils
bienveillants.

Jusqu'à présent, le radiosphore, le busulfan et les saignées étaient les trois armes principales dont nous disposions pour lutter contre la pléthore sanguine de la polycythémie de VAQUEZ.

Chacune de ces thérapeutiques possède ses avantages, mais aussi des inconvénients. Nous les rappellerons brièvement afin de situer l'intérêt d'une nouvelle médication.

- Les saignées, utilisées avant même l'individualisation de la maladie, conservent toute leur valeur thérapeutique, lorsque l'on souhaite soulager rapidement un malade, éviter une thrombose menaçante ou bien quand une thrombopénie importante rend toute autre prescription immédiatement dangereuse. Cependant, la fugacité de l'efficacité, les contraintes imposées au malade, sans méconnaître le risque d'une soustraction sanguine chez un athéromateux hypertendu, et celui d'une stimulation de l'érythropoïèse, font que cette thérapeutique peut difficilement constituer le traitement habituel, régulier, de toute polyglobulie franche.

- Le Busulfan, dont l'efficacité est certaine, agit en quatre à huit semaines et nécessite une surveillance hématologique stricte, surtout des leucocytes et des plaquettes.

Malgré une durée de rémission pouvant atteindre deux ans, un traitement d'entretien, délicat, est souvent nécessaire. Son principal inconvénient est de donner à la longue des thrombopénies durables, qui contre-indiquent alors toute poursuite du traitement par cette médication.

- Le radiosphore a révolutionné depuis une vingtaine d'années le traitement de la maladie. De nombreux travaux en ont souligné les avantages : rémission souvent prolongée (deux ans en moyenne), avec un traitement initial favorable dans 93 % des cas.

Cependant, il existe là encore une période de latence de quatre à huit semaines. Et, du fait de l'existence d'un "turn over" plasmatique avant sa fixation complète dans la moelle osseuse, les saignées sont interdites dans les quinze jours qui suivent

l'administration de la "dose". Ce fait constitue un inconvénient chez les malades menacés de thrombose. Un autre désavantage est l'apparition d'une radiorésistance qui peut se manifester après plusieurs cures. Cette résistance alors définitive impose l'abandon de ce mode de traitement.

Le grief le plus grave que l'on peut formuler à l'égard du radiophosphore demeure l'effet "leucémigène". Sur cent quarante cinq malades suivis depuis plus de cinq ans par TUBIANA et ses collaborateurs (13-14), la fréquence des complications hématologiques est de 30 %, celle des leucémies atteignant 25 % des cas. Il semble, d'autre part, que cet "effet leucémigène" du radiophosphore soit, pour certains auteurs, grossièrement proportionnel à la "dose" totale reçue, ce qui fait hésiter à employer cette thérapeutique chez un sujet jeune.

Le petit nombre de moyens possibles, leurs limites et leurs effets secondaires nous font comprendre l'intérêt, a priori, de toute nouvelle chimiothérapie proposée à l'hématologiste pour le traitement de la polycythémie vraie.

Depuis 1964 (11), une telle "molécule" est connue. Son action sur la polycythémie de VAQUEZ fut étudiée par plusieurs auteurs (1,4,5,7,8,9,11). Aucune publication, à notre connaissance, ne concerne un résultat d'ensemble avec un recul de quatre ans.

Il s'agit d'une amide neutre comportant un noyau pipérazine, le 1,4 bis (3 bromopropionyl) pipérazine. Sa formule chimique est la suivante :



Sa dénomination commune est : PIPOBROMAN.

Le PIPOBROMAN est le premier composé de cette famille à posséder des propriétés antitumorales. La diminution ou la disparition de tumeurs transplantées a été observée chez l'animal (10, 12, 17, 19). L'activité sur la leucémie L 1210 de la souris en phase avancée a été comparée à celle du méthotrexate et appréciée à 20 % par les expérimentations. L'activité sur les sarcomes humains n'est pas démontrée.

En revanche, un composé voisin, le Puposulfan, probablement inefficace dans les tumeurs solides, avec une exception possible dans le cancer du sein, est actif dans la maladie de Hodgkin.

Depuis les premières communications et publications de W.BOND en 1962 (5,6) l'activité du PIPOBROMAN a été testée par les membres du Midwest Cooperative Chemotherapy Group, dans la polycythémie de VAQUEZ et la leucémie myéloïde (5, 6, 11).

Le mécanisme d'action du PIPOBROMAN reste imprécis, bien que cette chimiothérapie soit classée parmi les agents alcoylants. L'absorption digestive est rapide, la voie d'excrétion inconnue.

I - MALADES - METHODES

Depuis quatre ans, soixante malades atteints de maladies de VAQUEZ furent traités par le PIPOBROMAN.

Trente six malades avaient été antérieurement traités par le radiophosphore ou par le Busulfan.

Vingt-quatre malades n'avaient encore reçu aucun traitement.

L'âge moyen est le même dans les deux séries : soixante six ans. En revanche, "l'âge" de la maladie est de huit années chez les sujets antérieurement traités et seulement de quatre ans chez les sujets recevant leur premier traitement. Il s'agit d'une évaluation calculée d'après la date du diagnostic, qui est souvent tardif.

Nous avons adopté des critères de diagnostic et des critères de rémission identiques aux publications précédentes, afin de faciliter l'étude comparative des résultats, surtout en ce qui concerne le traitement d'entretien.

A - Critères de diagnostic

Des signes cliniques observés chez cinquante malades orientèrent le diagnostic du praticien pour seulement quinze d'entre eux et, en général, tardivement.

Les signes fonctionnels et généraux de la maladie (céphalées, vertiges, asthénie, paresthésies, prurit) étaient présents chez quarante malades.

Les signes physiques (érythrose, splénomégalie, hépatomégalie) sont retrouvés chez trente-cinq patients.

L'association de signes fonctionnels et de signes physiques se réalise dans trente observations.

Dix malades ne présentaient aucun signe clinique, la découverte de la maladie fut alors fortuite, ce qui est fréquent.

Douze polyglobulies furent diagnostiquées à l'occasion d'une complication vasculaire (accident vasculaire cérébral, artérite des membres inférieurs, ou bien infarctus myocardique, splénique ou rénal (un cas)).

Parmi les signes hématologiques, l'augmentation du volume globulaire total, critère fondamental de la maladie de VAQUEZ, fut toujours franche. La moyenne des chiffres érythrocytaires est de 7,2 millions par mm³ avec des chiffres extrêmes de 5,4 et 8,9 millions par mm³.

La moyenne des dosages pondéraux de l'hémoglobine est de 16,7 grammes avec des chiffres extrêmes de 11 et 23 grammes.

L'hématocrite fut de 55 % en moyenne avec 47 et 80 % pour chiffres extrêmes.

Dans la plupart des cas, la polyglobulie est normochrome, normocytaire, rarement hypochrome.

Une hyperleucocytose supérieure à 10 000 par mm³ est retrouvée chez quarante-six malades.

Le nombre de plaquettes fut supérieur à 500 000 par mm³ chez quinze malades ; les autres ayant un nombre de thrombocytes sensiblement normal.

Ajoutons que la vitesse de sédimentation globulaire fut toujours ralentie (1 à 2 mm à la première heure), la viscosité sanguine augmentée et que la biopsie médullaire montra constamment une hyperplasie de la lignée érythroblastique.

B - Critères de rémission

Quatre types évolutifs ont été reconnus pour juger de l'effet du traitement : rémission complète ; incomplète ; échec partiel ; échec total.

1) La rémission complète (R.C.)

La rémission complète a été définie par la disparition des signes cliniques lorsqu'ils existaient, et le retour à la normale des examens hématologiques, c'est-à-dire :

- un chiffre de globules rouges normal ou légèrement inférieur à la normale, l'expérience ayant montré que le volume globulaire total pouvait être encore nettement augmenté avec l'apparence d'une normoérythrémie. Il ne fut pas tenu compte de la réticulocytose en valeur absolue, elle semble dans le cas de la maladie de VAQUEZ et dans les conditions de la chimiothérapie en question, un critère trop infidèle pour juger du retour à la normale de l'activité érythroblastique médullaire.

- un hématoците normal, une mesure pondérale de l'hémoglobine normale, des chiffres de leucocytes et de plaquettes normaux.

- enfin des mesures volumétriques redevenues normales : examens capitaux hélas difficilement réalisables régulièrement il y a quelques années.

2) La rémission incomplète (R.I.)

Elle a été définie, soit par une régression incomplète de la splénomégalie à la palpation, soit par un chiffre de globules rouges restant sensiblement au-dessus de la normale (surtout si les chiffres initiaux étaient élevés) soit enfin par l'association des deux.

3) L'échec partiel (E.P.)

Il a été défini par une disparition des signes fonctionnels, une régression incomplète de la splénomégalie, une diminution du nombre des globules rouges sans retour à la normale.

4) L'échec total (E.T.)

Il a été défini par la persistance de tous les signes cliniques et biologiques, nécessitant la prise ou la reprise d'une autre thérapeutique.

C - Schéma du traitement

Chaque malade traité par le PIPOBROMAN au début de son utilisation (vers 1967) reçut un traitement d'attaque qui fut interrompu dès la survenue de la rémission. La courte durée des rémissions obtenues après cette première "cure" obligea le thérapeute à instituer un traitement d'entretien.

Actuellement, au traitement initial, succède systématiquement le traitement d'entretien.

La posologie du PIPOBROMAN adoptée pour le traitement d'attaque est celle proposée par MONTTO (11), soit 1 mg par kilogramme par jour. La durée moyenne de cette "cure" a été de cinquante jours avec des chiffres extrêmes de treize à cent-vingt jours.

Lors du traitement d'entretien, une posologie double de celle préconisée par MONTTO fut adoptée, soit 0,25 à 0,40 mg par kilogramme par jour, en deux ou trois prises par semaine, ce qui correspond à deux ou quatre comprimés à 25 mg, deux fois par semaine. Plus de quarante malades sont en traitement d'entretien, depuis environ quatre ans. Une interruption du traitement conduit toujours à une rechute de la maladie, rechute très rapide, deux mois en moyenne. Aussi l'opportunité de poursuivre indéfiniment ce traitement est indiscutable si l'on veut obtenir une rémission durable.

II - ANALYSE DES RESULTATS

Soixante malades subirent une cure d'attaque selon le schéma thérapeutique exposé précédemment. Le traitement d'entretien ne fut réalisable que chez cinquante et un malades, ceci pour diverses raisons que nous exposerons plus loin. Il ne s'agit pas en tout cas d'intolérance.

Le traitement d'attaque fut bénéfique pour quarante six malades, soit 77 % de rémissions complètes. La rémission de la maladie fut incomplète chez dix malades (soit 17 %). Le traitement fut un échec partiel pour deux patients (3 %). L'échec fut total pour deux autres.

Plusieurs faits ressortent d'une étude de cette première cure chez soixante malades :

- Tout d'abord, une relative rapidité d'action sur le chiffre des globules rouges. Chez certains malades, il fut observé une baisse de un million du chiffre des érythrocytes par mm³, à la fin d'une semaine de traitement. Une telle constatation évoque la possibilité d'un processus hémolytique associé à la myélotoxicité.

Des études isotopiques systématiques seront nécessaires pour démontrer la réalité d'un tel processus.

Le délai d'action du médicament, très variable d'un malade à l'autre, est en moyenne de deux à trois semaines (le délai d'action du radiophosphore est de quatre à huit semaines, celui du Busulfan est sensiblement le même).

- La brièveté de la durée des rémissions est un autre fait remarquable. La durée moyenne est de quatre mois avec des chiffres extrêmes de un mois à un an. Résultat médiocre, comparé aux deux années de rémission que l'on peut espérer d'une "dose" de radiophosphore. Ceci justifie l'administration d'un traitement d'entretien qui a été institué chez cinquante et un malades.

Les résultats du traitement d'entretien sont moins favorables que pour la cure d'attaque : trente cinq rémissions complètes de la maladie (soit 69 % de malades), cinq rémissions incomplètes (10 %) ; trois échecs partiels et huit échecs totaux, soit respectivement 6 et 15 % des patients. Ces résultats, comparés aux précédents, montrent que dans la grande majorité des cas, un résultat insuffisant en traitement d'entretien succède à une cure d'attaque peu efficace (sept rémissions incomplètes, deux échecs partiels, un échec total et deux rémissions complètes particulièrement longues à se manifester).

En analysant les différents facteurs pouvant conditionner l'efficacité du traitement d'entretien, il nous apparut que les résultats étaient différents chez les sujets non traités antérieurement et ceux qui avaient reçu une autre thérapeutique.

1) Le premier groupe comprend vingt-quatre malades vierges de tout traitement antérieur. L'âge moyen des malades est de soixante-six ans, identique d'ailleurs dans les deux groupes, "l'âge" de la maladie est de quatre ans en moyenne.

La cure d'attaque donnera : dix huit rémissions complètes (75 %), cinq rémissions incomplètes (20 %) et un échec partiel (5%).

Le traitement d'entretien fut réalisé chez vingt deux malades (un malade indocile refusant la thérapeutique, un malade au décours de sa cure d'attaque est en rémission complète sans médicament).

Ce traitement institué depuis quatre ans environ donne des résultats assez voisins des précédents : 76 % de rémissions complètes, deux rémissions incomplètes (9 %), un échec partiel (6 %), deux échecs totaux (9 %).

Là encore, les échecs succèdent à deux rémissions incomplètes lors de la première cure, et une rémission complète difficilement obtenue et à la limite des chiffres critères.

Soulignons que les polyglobulies ayant acquis une résistance au PIPOBROMAN furent sensibles au radiophosphore ainsi qu'au Busulfan.

Enfin, l'évolution des chiffres érythrocytaires au cours des cures de traitement montre la nécessité fréquente d'un réajustement de la posologie pour conserver une rémission complète.

2) Le second groupe comporte trente-six malades antérieurement traités. Ils reçurent selon le même "protocole" un traitement d'attaque suivi pour trente d'entre eux d'un traitement d'entretien. "L'âge" moyen de la maladie est dans ce groupe, de huit années, soit le double du précédent. L'âge moyen des malades est lui sensiblement identique.

Les thérapeutiques antérieures furent, outre les saignées, soit le phosphore radio-actif, soit le Busulfan, soit l'un et l'autre successivement.

Le traitement d'attaque donne les résultats suivants, assez voisins des chiffres précédents de première cure : vingt huit rémissions complètes (77 %), cinq rémissions incomplètes (14 %), un échec partiel (3 %), deux échecs totaux (6 %).

Deux complications vasculaires fatales, l'apparition d'une osteomyélosclérose, une hépatite médicamenteuse lors de la première cure, enfin l'éloignement d'un malade, font que seulement trente sujets purent bénéficier dans ce groupe d'un traitement d'entretien, qui fut moins favorable qu'aux malades non antérieurement traités.

Une rémission complète est observée chez seulement dix huit malades (60 % des cas), trois rémissions incomplètes (10 %), deux échecs partiels (7 %), sept échecs totaux (23 %). Il s'agit toujours d'une résistance au traitement apparue progressivement au décours d'une cure d'attaque en général peu efficace.

L'échec du PIPOBROMAN n'entraîne nullement celui du radio-phosphore ou du Busulfan. Ceci fut vérifié chez cinq malades ; à l'inverse, deux malades bénéficièrent du PIPOBROMAN alors que le Busulfan et le phosphore radio-actif étaient inefficaces. Un malade de quatre-vingt-deux ans traité antérieurement par le phosphore radio-actif puis le Busulfan, verra peu à peu, après une rémission incomplète de quatre ans, sa polyglobulie échapper à cet ultime traitement.

Il est impossible de tirer des conclusions d'une population aussi faible. Cependant, il semble que, outre le génie propre de chaque polycythémie, les facteurs conditionnant une moindre efficacité du traitement soient : l'ancienneté de la maladie, la multiplicité des thérapeutiques antérieures et un résultat médiocre du traitement d'attaque. Il ne nous a pas semblé en revanche que l'intensité des signes cliniques ou hématologiques soit de mauvais pronostic.

I - Résultat global portant sur 60 malades après traitement d'attaque :

Rémissions complètes	: 46 malades	77 %
Rémissions incomplètes	: 10 malades	17 %
Echecs partiels	: 2 malades	3 %
Echecs totaux	: 2 malades	3 %

II - Résultat global portant sur 51 malades après une cure d'entretien de quatre années :

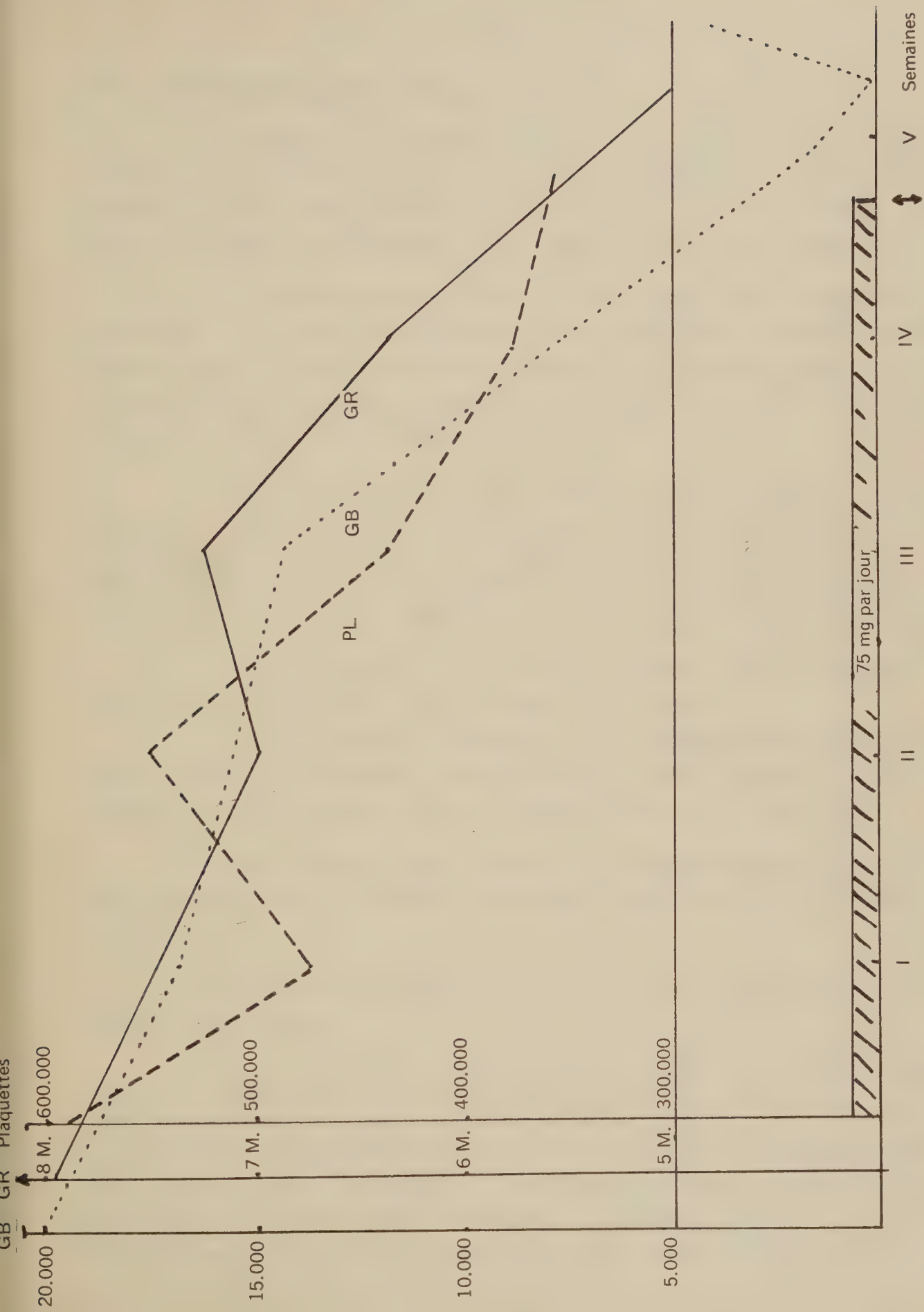
R.C.	: 35 malades	69 %
R.I.	: 5 malades	10 %
E.P.	: 3 malades	6 %
E.T.	: 8 malades	15 %

III - Résultat portant sur 24 malades non antérieurement traités en première cure et 22 en traitement d'entretien :

<u>Cure d'attaque : 24 malades</u>			<u>Traitement d'entretien : 22</u>	
R.C.	: 18	75 %	17	76 %
R.I.	: 5	20 %	2	9 %
E.P.	: 1	5 %	1	6 %
E.T.	: 0	0	2	9 %

IV - Résultat portant sur 36 malades antérieurement traités en première cure et 30 malades après plusieurs années de traitement d'entretien.

<u>Cure d'attaque : 36 malades</u>			<u>Traitement d'entretien : 30</u>	
R.C.	: 28	77 %	18	60 %
R.I.	: 5	14 %	3	10 %
E.P.	: 1	3 %	2	7 %
E.T.	: 2	6 %	7	23 %



EFFET DU TRAITEMENT D'ATTAQUE SUR LA NUMERATION SANGUINE

III - INCIDENTS DU TRAITEMENT

En général, le PIPOBROMAN fut bien toléré. Des incidents digestifs banals furent observés chez sept malades (quatre épisodes gastralgiques, deux épisodes colitiques avec diarrhée, enfin, un malade au début du traitement fut gêné par quelques nausées).

Il n'a pas été observé de toxidermie, seule dermatose discutable, une photosensibilisation. Trois malades subictériques avaient une biologie hépatique normale ; en revanche, une hépatite obligea d'arrêter le traitement et régressa rapidement. Aucune toxicité rénale ne fut mise en évidence.

Les incidents les plus fréquents sont de nature hémato-logique ; nous les avons observés chez dix huit patients (30 % des malades), mais à part un cas d'aplasie transitoire, ils furent bénins, le chiffre des leucocytes et des plaquettes remontant rapidement à l'arrêt du traitement ; ces incidents sont les suivants :

- sept leucopénies avec des chiffres minima de (2400, 3500, 3600, 1800, 2000, 3200 et 3600 leucocytes).

- sept malades présentent une association de thrombopénie et de leucopénie (68000 et 3200, 92000 et 3900, 110000 et 2500, 39999 et 2800, 93000 et 3500, 50000 et 2100, 70000 et 3000).

Deux malades chez lesquels la thérapeutique dépassa le but présentèrent une anémie hypochrome qui réclama un traitement martial.

- un autre malade présenta une thrombopénie isolée (92000 plaquettes).

Quant au cas d'aplasie mentionné plus haut, il s'agissait d'un homme de quatre-vingts ans chez lequel, après vingt-trois jours de traitement (2,3 g. de PIPOBROMAN au total) était apparue une pancytopénie, le chiffre des globules blancs était tombé à 500/mm³, le chiffre des plaquettes à 19000/mm³, celui des érythrocytes passant de 8,8 à 4,7 millions/mm³. Le myélogramme était

appauvri, avec seulement 9 % d'érythroblastes et la ponction biopsie montrait une moelle pauvre. Cette aplasie commença de s'amender après quinze jours de corticothérapie (40 mg de prednisone par jour), le malade est sorti guéri au bout de trente jours. Ce sujet, après neuf mois de rémission complète, présenta une rechute traitée par 50 mg de PIPOBROMAN par jour, durant quarante jours. Une nouvelle aplasie se manifesta, le chiffre des plaquettes baissa de 440 000 à 8 000, le chiffre des leucocytes passa de 26 000 à 820 et celui des globules rouges de 7 millions à 4,5 millions.

Une seconde thérapeutique cortisonique fut aussi rapidement et parfaitement salvatrice que la première.

Il apparaît aussi que les incidents hématologiques observés sont imprévisibles et seulement conditionnés par la sensibilité du sujet à cette molécule.

En particulier, il ne semble pas y avoir de parallélisme entre la dose reçue et les incidents hématologiques observés.

CONCLUSION

Après quatre années de prescription, il semble juste d'affirmer l'intérêt du PIPOBROMAN dans le traitement de la polycythémie de VAQUEZ, à la condition formelle de conserver le bénéfice toujours fugace d'une "cure" d'attaque par l'instauration immédiate d'un traitement d'entretien.

Compte-tenu d'une expérience limitée, les inconvénients d'une telle thérapeutique semblent mineurs :

Les incidents hématologiques sont fréquents, mais, hormis le cas d'une aplasie (réversible d'ailleurs), ceux-ci sont bénins et régressent rapidement dès la suppression du médicament. Ceci impose toutefois, outre des mesures volumétriques, reflets fidèles de l'action du traitement, un contrôle fréquent et régulier de l'hémogramme, surtout en début de cure, afin de tester la sensibilité individuelle du sujet.

Le désavantage d'une efficacité plus inconstante du produit comparé à "ses aînés", et l'apparition possible d'une résistance acquise, est tempéré par l'absence de résistance croisée entre le PIPOBROMAN, le phosphore radioactif et le Busulfan.

L'intérêt de cette thérapeutique, outre sa bonne tolérance et sa facilité d'emploi, est la rapidité de son action sur la lignée rouge, qualité essentielle lorsque l'on sait la fréquence des complications vasculaires chez un polyglobulique.

Il est certes encore trop tôt pour affirmer l'innocuité à long terme, quoique les résultats obtenus après quatre années de traitement sont de bonne augure.

Vu, le Président de Thèse

Pr. G. BILSKI-PASQUIER

Vu, le Doyen de la Faculté

Pr. BAUMANN

Vu, et Permis d'imprimer

le Recteur de l'Académie de Paris

R. MALLET

BIBLIOGRAPHIE

- 1 - ALBRECHT M, PALME G, PRIBILLA W,
Vorläufiger erfahrungsbericht mit dem präparat A 8103
Pipobroman Int. Congress Chemotherapy V.1967, 4, 281-5
- 2 - BERNADOU A, CLAUVEL J.P., ANTEBI L., BILSKI-PASQUER G.
La maladie de Vaquez. Etude clinique et évolution à
propos de 144 observations. La semaine des hôpitaux
1968-31-2101- -2112.
- 3 - G.BILSKI-PASQUIER, C.M.BLANC et BOUSSER J.
Traitement de la polycythémie de Vaquez par le I-4 bis
(3-bromopropionyl piperazine). Etude de 36 cas.
La Presse Médicale : 1968 - 41 - 1953-1956.
- 4 - BOHNEL J. et STACHER A.
Zur Wirkung eines neuen zystostatikums bei chronischen
myelosen und polyzythämien
Wien. Med. Wschr - 1968 - 37 : 721 - 723.
- 5 - BOND W.H.
Evaluation of compound 8103 - ABBOTT (N-N'-bis (3-
bromopropionyl-piperazine) in the treatment of poly-
cythemia Rubra-vera). Proceedings of the American
Association for cancer Res : Mars 1962 - 4 : 306.
- 6 - BOND W.H., ROHN R.J., HODES ME, et YARDLEY J.M.
Clinical evaluation of compound 8103-Abbott - Cancer
Chemotherap. Reports. 1962 ; 16 -209.
- 7 - CORMOULS - HOULES P.
Contribution à la maladie de Vaquez à propos de 18
observations.
Thèse Médecine, Toulouse, Mai 1969.

- 8 - DARIEN G.G., KUHN J.M., SHAW D., POHLMANN G., FRITZ R.D. et PISCIOTTA A.V.
Polycythemia vera. Wisc. Med J. 1969 - 68 : 256 - 259
- 9 - GUILBAUD J.P., RAMBAULD G., BUREAU L. et GUENEL J.
Traitement de la polyglobulie primitive et de la thrombocytemie par le PIPOBROMAN (à propos de 16 observations).
Archives Médicales de l'Ouest 1970 - 281 - 289.
- 10 - Mc NAIR I.J., WIBIN F.A., HOPPE ET, SCHMIDT J.L. et de PEYSTER F.A.
Antitumor action of several new piperazine derivatives compared to certain standard anticancer agents
J. Surg. Res. 1963-3 : 130
- 11 - MONTO R.W., TENPAS A., BATTLE J.O., ROHN R.J., LOUIS J. et LOUIS N.B.
A 8103 in polycythemia
J.A.M.A. 1964 9 : 833 - 36.
- 12 - PEYSTER de F.A., WIBIN E.A., SCHMIDT J.L. et GROVE W.J.
Laboratory and clinical antitumor evaluation of N-N'-bis (3 bromopropionyl) (A 8103) and N-N'-bis (chloropropionyl) (A 20065) piperazine.
Proc. Amer. Assoc. Cancer Res 1961-3 : 219
- 13 - TUBIANA M.
Traitement des polyglobulies essentielles par le phosphore radioactif.
Bull. Mens. Soc. de Med. Hôpitaux Paris 1952 - 68 - 124
- 14 - TUBIANA M., PLAMANT R., ATTIE E. et HAYAT M.
A study of hamatological complications accuring in patients with polycythemia vera treated with P 32 based on a serie of 296 patients.
Blood. 1968, 32 : 536 - 548.
- 15 - SANS - SABRAFEN J.
Tratamiento de la policitemia vera con pipobroman (A 1803)
Méd. Clin. (Barcelone) 1967,3 : 174-176.

- 16 - SGANDURRA A., BELLESIA L., SIGHINOLFI F. et GRIGNAFFINI G.F.
Prime osservazioni sugli effetti terapeutici della 1,4
bis (3 bromopropionyl) piperazine (pipobroman) nella
policitemia vera.
Prog. Med. Naples 1968 - 24 : 28 - 32.
- 17 - STEIN R.J., CARBON J., LANGDON J. et RICHARDS R.K.
The antitumor properties of N-N4 bis (3 bromopropionyl)
and N-N'-bis (3 chloropropionyl) piperazine
J. Lab et Clin. Med. 1960, 56 : 949
- 18 - TAKAKU F. et MIZOGUCHI H.
On polycythemia vera, Rinsho Ketsueki 1969, 10 : 414-25
- 19 - VERNICK J.J., OATES G.D., MAGELL J. et FRIED C.
The use of anticancer agents for control of tumor
growth in the peritoneal cavity after seeding with an
experimental tumor J.Surg.Res 1964. 4 : 559.
-

